

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2. TINJAUAN KEPUSTAKAAN	5
2.1 Leukemia Limfoblastik Akut	5
2.1.1 Definisi leukemia limfoblastik akut	5
2.1.2 Epidemiologi leukemia limfoblastik akut	5
2.1.3 Etiologi leukemia limfoblastik akut	6
2.1.4 Klasifikasi leukemia limfoblastik akut	6
2.1.5 Gambaran klinis leukemia limfoblastik akut...	8
2.1.6 Pemeriksaan penunjang	9
2.1.7 Diagnosis leukemia limfoblastik akut	11
2.1.8 Terapi leukemia limfoblastik akut	12
2.1.9 Luaran dan faktor prognosis leukemia limfoblastik akut	15
2.2 Mekanisme Resistensi terhadap Kemoterapi.....	18
2.3 Metabolisme Obat Kemoterapi.....	23
2.3.1 <i>Glutathione</i>	26
2.3.2 <i>Glutathione S-Transferase</i>	30
2.3.3 Klasifikasi gen <i>Glutathione S-Transferase</i>	32
2.3.3.1 Gen <i>glutathione s-transferase</i> <i>alpha</i>	33
2.3.3.2 Gen <i>glutathione s-transferase mu</i> ...	33
2.3.3.3 Gen <i>glutathione s-transferase pi</i>	34
2.3.3.4 Gen <i>glutathione s-transferase theta</i>	34

2.4	Polimorfisme Genetik	37
2.4.1	Polimorfisme gen <i>Glutathione S-Transferase</i>	40
2.4.1.1	Polimorfisme gen <i>glutathione s-transferase alpha</i>	40
2.4.1.2	Polimorfisme gen <i>glutathione s-transferase mu</i>	40
2.4.1.3	Polimorfisme gen <i>glutathione s-transferase pi</i>	41
2.4.2	Polimorfisme gen <i>glutathione s-transferase theta</i>	42
2.4.3	Polimorfisme gen <i>glutathione s-transferase theta-1</i> pada leukemia limfoblastik akut anak...	46
2.4.4	Polimorfisme gen <i>glutathione s-transferase theta-1</i> dan respons kemoterapi leukemia limfoblastik akut anak	51
BAB 3.	KERANGKA KONSEPTUAL	62
3.1	Kerangka Konseptual	62
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	63
3.3	Hipotesis Penelitian	64
BAB 4.	METODE PENELITIAN	65
4.1	Desain Penelitian	65
4.2	Tempat Penelitian	65
4.3	Waktu Penelitian	65
4.4	Populasi dan Subjek Penelitian	65
4.4.1	Populasi penelitian	65
4.4.2	Subjek penelitian	66
4.5	Estimasi Besar Sampel	66
4.5.1	Kriteria inklusi	67
4.5.2	Kriteria eksklusi	67
4.5.3	Kriteria putus uji	67
4.6	Identifikasi Variabel	67
4.6.1	Variabel bebas	67
4.6.2	Variabel terikat	67
4.6.3	Variabel kendali	68
4.7	Definisi Operasional Variabel	68
4.8	Teknik Pengumpulan Data	71
4.9	Penyajian Data dan Analisis Statistik	72
4.10	Alur Penelitian	73
4.11	Penjelasan Alur Penelitian	74

4.12 Etik Penelitian	74
BAB 5. HASIL PENELITIAN	75
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	76
5.2 Luaran Kemoterapi Fase Induksi	78
5.3 Polimorfisme Gen GSTT1 pada LLA Anak	81
5.3.1 Hubungan polimorfisme gen GSTT1 dengan stratifikasi risiko LLA anak	82
5.3.2 Hubungan polimorfisme gen GSTT1 dengan Luaran remisi, gagal remisi dan meninggal setelah fase induksi kemoterapi	83
BAB 6. PEMBAHASAN	88
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	88
6.2 Luaran Kemoterapi Fase Induksi	90
6.3 Polimorfisme Gen GSTT1 pada LLA Anak	91
6.4 Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 dengan Stratifikasi Risiko LLA Anak	92
6.5 Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 dengan Luaran Kemoterapi Fase Induksi	95
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	105
7.1 Kesimpulan	105
7.2 Saran	105
DAFTAR PUSTAKA	106
LAMPIRAN	119

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Klasifikasi Leukemia Limfoblastik Akut 7
Tabel 2.2	Gejala dan Tanda Klinis Leukemia Limfoblastik Akut 8
Tabel 2.3	Gambaran Klinis Pasien dengan Leukemia Limfoblastik Akut 9
Tabel 2.4	Gambaran Laboratorium Leukemia Limfoblastik Akut 10
Tabel 2.5	Luaran Pengobatan Fase Induksi Berdasarkan Gambaran Aspirasi Sumsum Tulang..... 15
Tabel 2.6	Faktor Prognosis Leukemia Limfoblastik Akut 17
Tabel 2.7	Enzim <i>Glutathione S-Transferase</i> Sitosolik 34
Table 2.8	Lokasi Kromosomal, Spesifisitas, Substrat dan Polimorfisme Genetik <i>Glutathione S-Transferase</i> Sitosol 41
Tabel 2.9	Polimorfisme Enzim <i>Glutathione S-Transferase</i> pada Manusia Frekuensi Alel, Efek Fungsional dan Relevansi Klinis 45
Tabel 2.10	Studi Polimorfisme Gen <i>Glutathione S-Transferase</i> <i>Theta-1</i> dan Risiko Leukemia Akut 49
Tabel 2.11	Karakteristik Studi Meta-analisis Status <i>Glutathione S-Transferase Theta 1</i> 50
Tabel 2.12	Meta-analisis Studi Case-control Status <i>Glutathione S-Transferase Theta 1</i> dan Risiko Leukemia Akut 51
Tabel 2.13	Hubungan antara Gen <i>Glutathione S-Transferase</i> <i>Mu 1</i> dan <i>Glutathione S-Transferase Theta 1</i> dengan Kekambuhan pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak 52
Tabel 2.14	Delesi Gen <i>Glutathione S-Transferase</i> pada Leukemia Limfoblastik Akut Kambuh Awal 53
Tabel 2.15	Delesi Gen Gen <i>Glutathione S-Transferase Mu 1</i> dan <i>Glutathione S-Transferase Theta 1</i> pada LLA Anak 54
Table 2.16	Studi <i>case-control</i> Hubungan Polimorfisme <i>Glutathione S-Transferase</i> dengan <i>Susceptibility</i> dan <i>Risk of Relapse</i> pada Leukemia Limfoblastik Akut Anak 57
Tabel 2.17	Delesi Gen <i>Glutathione S-Transferase Theta 1</i> dan Respons terhadap Kemoterapi 61
Tabel 5.1	Karakteristik Subyek Penelitian 77

Tabel 5.2	Hubungan Jenis Kelamin, Usia dan Jumlah Leukosit dengan Luaran Kemoterapi Fase Induksi pada LLA Anak.....	79
Tabel 5.3	Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 terhadap Stratifikasi Risiko LLA Anak	82
Tabel 5.4	Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 dengan Luaran Remisi Gagal Remisi dan Meninggal pada Kelompok Risiko Biasa	84
Tabel 5.5	Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 dengan Luaran Remisi Gagal Remisi dan Meninggal pada Kelompok Risiko Tinggi	84
Tabel 5.6	Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 dengan Luaran Kemoterapi Hidup dan Meninggal pada LLA Anak.....	85
Tabel 5.7	Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 terhadap Luaran Kemoterapi Hidup dan Meninggal pada LLA Risiko Biasa dan Tinggi	86
Tabel 5.8	Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 terhadap Luaran Kemoterapi Remisi dan Gagal Remisi pada LLA Risiko Biasa dan Tinggi	86

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Hapusan Darah Tepi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut	7
Gambar 2.2 Protokol Kemoterapi Fase Induksi Risiko Biasa	14
Gambar 2.3 Protokol Kemoterapi Fase Induksi Risiko Tinggi.....	14
Gambar 2.4 Mekanisme Resistensi Obat Kemoterapi Sitotoksik...	21
Gambar 2.5 Fase Metabolisme Obat dalam Tubuh Manusia	24
Gambar 2.6 Metabolisme Obat Kemoterapi	26
Gambar 2.7 Struktur <i>Glutathione</i>	28
Gambar 2.8 Skema Jalur Produksi dan Penggunaan <i>Glutathione</i>	29
Gambar 2.9 Konjugasi <i>Glutathione</i> dan Komponen Xenobiotik.....	30
Gambar 2.10 Struktur Kristal <i>Glutathione S-Transferase Theta</i> Manusia	35
Gambar 2.11 Regio Gen <i>Glutathione S-Transferase Theta</i> Manusia	36
Gambar 2.12 Determinan Poligenik Respons Obat	38
Gambar 2.13 Polimorfisme Delesi Gen <i>Glutathione S-Transferase Theta</i> 1 dan <i>Glutathione S-Transferase Theta</i> 2B.....	43
Gambar 2.14 Laporan Publikasi Polimorfisme Gen berdasarkan Jalur Kandidat	47
Gambar 2.15 Mekanisme <i>Glutathione S-Transferase</i> sebagai Faktor Risiko Kanker dan Mekanisme Obat Kemoterapi.....	48
Gambar 2.16 <i>Survival</i> Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak.....	55
Gambar 2.17 Hipotesis <i>Glutathione S-Transferase</i> pada Resistensi <i>Dexamethasone</i>	58
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	62
Gambar 4.1 Alur Penelitian	73
Gambar 5.1 Jumlah Subyek yang Dianalisis untuk Polimorfisme Gen GSTT1 terhadap Luaran Kemoterapi LLA Anak	76
Gambar 5.2 Luaran Kemoterapi Fase Induksi	78
Gambar 5.3 Luaran kemoterapi berdasarkan Stratifikasi LLA Anak	80
Gambar 5.4 Luaran Kemoterapi Hidup dan Meninggal berdasarkan Stratifikasi Risiko LLA	80
Gambar 5.5 Penyebab Kematian Subyek pada Fase Induksi Kemoterapi	81
Gambar 5.6 Hasil PCR Gen GSTT1	82
Gambar 5.7 Hubungan Polimorfisme Gen GSTT1 dengan Luaran Kemoterapi Remisi, Gagal Remisi dan Meninggal....	83

DAFTAR SINGKATAN

ABC	<i>ATP Binding Cassette</i>
ASK	Apoptosis Kinase
BCNU	<i>1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrourea</i>
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i>
DEX	<i>dexamethasone</i>
DDT	<i>D-dopachrome tautomerase</i>
DNA	<i>Deoxyribonuclease Acid</i>
EFS	<i>Event Free Survial</i>
FAB	<i>French – American - British</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
GSTA	<i>Glutathione S-transferase alpha</i>
GSTM	<i>Glutathione S-transferase mu</i>
GSTP	<i>Glutathione S-transferase pi</i>
GSTT	<i>Glutathione S-transferase theta</i>
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
IM	<i>intramuscular</i>
LLA	Leukemia limfoblastik akut
LMA	Leukemia myeloblastik akut
MDR	<i>Multi Drug Resistance</i>
MTHFR	<i>Metilentetrahydrofolate Reduktase</i>
MTX	<i>Methotrexate</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NQO1	<i>NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
PEG	Polietilen Glikol
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
SC	Subcutaneous
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SSP	Susunan Saraf Pusat
TYMS	Timidilat sintetase
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WT	<i>Wild type</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Prosedur Aspirasi Sumsum Tulang Dan Isolasi DNA.....	119
Lampiran 2.	Protokol <i>Qiaamp Dna Blood Midi Kit</i> (<i>Spin Protocol</i>)	123
Lampiran 3.	Jadwal Kegiatan Penelitian	128
Lampiran 4.	Informasi Subjek Penelitian Untuk Persetujuan	129
Lampiran 5.	Surat Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian (<i>Informed Consent</i>)	133
Lampiran 6.	Formulir Registrasi Penelitian.....	134
Lampiran 7.	Keterangan Kelaikan Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya	136
Lampiran 8.	Rincian Biaya Penelitian	137
Lampiran 9.	Data PCR Polimorfisme Gen GSTT1 LLA Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya	138
Lampiran 10.	Tabel Analisis Statistik	140